

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D



| Depresión |

Dr. José Luis Carrasco Perera

Jefe de la Unidad de Trastornos de la Personalidad
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

SITUACIONES CLÍNICAS

Déficit de Vitamina D



| Depresión |

Dr. José Luis Carrasco Perera

Jefe de la Unidad de Trastornos de la Personalidad
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

La vitamina D siempre se ha relacionado con la exposición solar. Efectivamente, la luz del sol actúa en la piel facilitando la formación del colecalciferol o vitamina D₃, el cual ha de transformarse en el hígado en 25-hidroxicolecalciferol (forma circulante) para posteriormente volver a hidroxilarse en el riñón a 1,25-dihidroxitamina D₃ o calcitriol. El calcitriol, metabolito activo de la vitamina D, pasa al torrente sanguíneo y actúa sobre numerosos tejidos¹.

Además de su conocida función en el metabolismo del calcio, el calcitriol es de suma importancia en otros tejidos, órganos y sistemas, como el sistema nervioso central².

La actividad de la vitamina D activa sobre diferentes tejidos es fuente de estudio actual en muchos campos científicos. El déficit de la misma se ha relacionado con alteraciones neurológicas y psiquiátricas, entre las que se encuentra la depresión o la ansiedad².

La frecuencia de los trastornos depresivos hace que los estudios en torno a su origen y posible tratamiento se haya desarrollado sobre múltiples factores, entre ellos el estudio del déficit de la vitamina D y la relación con los síntomas depresivos.

Depresión

La depresión es un trastorno mental frecuente que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración³.

En pacientes con depresión se han observado alteraciones en la corteza temporal y frontal, la ínsula, el cerebelo o regiones subcorticales¹. Las alteraciones observadas consisten en una disminución de la actividad y de la conectividad neuronal de estas zonas.

A nivel neuroquímico, la implicación de serotonina y noradrenalina es conocida desde hace tiempo, pero recientemente han sido implicados otros neurotransmisores, entre los que se encuentra el glutamato.

En condiciones normales, los niveles de glutamato se regularían gracias a la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA)¹. Sin embargo, en la depresión, los niveles de este último neurotransmisor disminuyen, dificultándose la regulación del primero. Esto provoca un aumento de niveles de glutamato en los espacios sinápticos que produce un aumento en los niveles intracelulares de calcio, provocando a su vez una disminución en la síntesis proteica que favorece el déficit de GABA, ya de por sí presente en el paciente con depresión.

Otra de las alteraciones fundamentales en la depresión es la actividad inflamatoria que se observa en estos pacientes. Existe un aumento de la misma, lo que pudiera explicar la relación de la depresión con enfermedades inflamatorias crónicas o enfermedades como la diabetes tipo 2 o la artritis reumatoide¹.

Vitamina D y depresión

Unos niveles adecuados de 25-OH vitamina D son necesarios para un adecuado funcionamiento neuropsiquiátrico. Uno de los mecanismos por el cual la vitamina D activa favorecería la mejoría en la depresión reside en su función en la homeostasis del calcio.

La vitamina D activa regularía estos niveles de calcio por medio del control de la expresión de los genes evitando la hipermetilación de los genes promotores. Esta regulación se produciría también en la expresión de genes que controlan la respuesta GABAérgica, que se ve mermada en la depresión¹.

La presencia de receptores de vitamina D en numerosas regiones cerebrales afectadas en las personas que sufren depresión, avalan la importancia de la misma a este nivel⁴.

Por otro lado, la vitamina D tiene una acción antiinflamatoria sobre el organismo⁵.



Varios estudios han informado de niveles bajos de 25-OH vitamina D en pacientes que sufren depresión y también en pacientes con trastornos de ansiedad^{6,2}. Dada la alta prevalencia de estos trastornos, hay acuerdo en que sería necesario realizar más estudios aleatorizados que confirmen esta relación^{7,8}. Las implicaciones en la salud serían de gran relevancia, los efectos adversos derivados de los suplementos de vitamina D son infrecuentes y el beneficio en coste-efectividad sería elevado⁸.

La mejoría de la depresión con el tratamiento con vitamina D es controvertida. Algunos estudios han mostrado que la adición de vitamina D al tratamiento antidepresivo en pacientes con depresiones no endogenomorfas producen una mejoría significativa de la respuesta terapéutica^{7,9}. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado eficacia en la mejoría clínica^{10,11} o bien sugieren que la eficacia de la vitamina D se manifiesta solo en las depresiones de menor gravedad⁷.

En cuanto a la prevención de la depresión mediante la suplementación de vitamina D, existen argumentos para avalar este uso tanto a nivel fisiológico¹ (Tabla 1) como en los estudios observacionales realizados en población mayor de 65 años, que en muchos casos alcanzan muy altos porcentajes de depresión no diagnosticada⁴, y en los que se encuentra muy a menudo una deficiencia de vitamina D. De nuevo se hace necesario realizar estudios con muestras grandes para confirmar esta relación.

El mecanismo por el cual realiza el efecto antidepresivo es mediante la regulación de citoquinas inflamatorias¹.

Esta hiperinflamación se ha observado en pacientes con depresión, y la acción de la vitamina D sobre este fenómeno podría favorecer la mejoría del cuadro depresivo.

TABLA 1

Procesos asociados a la vitamina D con posible implicación en la prevención de la depresión

Mecanismos a nivel celular de la vitamina D con implicación en la prevención de la depresión

Control de la expresión genética en la homeostasis de calcio

- Aumenta la expresión de calbindina, parvalbúmina, intercambiador sodio-potasio 1, ATPasa de calcio de la membrana plasmática
- Disminuye la expresión del canal de calcio CaV1.2

Controla la expresión de genes antioxidantes

Controla la formación de serotonina

- Aumento la expresión de la triptófano-hidroxilasa-2-fosfato

Control de la inflamación

- Reduce la expresión de citoquinas inflamatorias

Control de la expresión de proteínas mitocondriales

- Mantiene los procesos de oxigenación mitocondrial

Control epigenético por la expresión de desmetilasas

Depresión periparto y vitamina D

La depresión pre y posparto se produce en aproximadamente un 17 % de las mujeres embarazadas⁵. Se han realizado estudios que avalan que podría existir una relación inversamente proporcional entre los niveles de 25-OH vitamina D y los síntomas depresivos en el periodo perinatal.

El embarazo supone un periodo de estrés metabólico para la mujer y la falta de vitamina D durante el mismo podría suponer un aumento de síntomas subdepresivos que condicionarían la depresión tras el parto¹².



Por otro lado, como vimos anteriormente, la vitamina D tiene una función antiinflamatoria⁷, lo cual ayudaría en la regulación de estos mecanismos alterados en la depresión, favoreciendo una menor prevalencia de síntomas depresivos durante el embarazo. Aun así, son necesarios más estudios para poder confirmar la asociación de la suplementación de vitamina D y la salud mental durante el embarazo¹².

Puntos clave

- Varios estudios han mostrado una relación entre niveles bajos de 25-OH vitamina D y depresión.
- Es necesario tener en cuenta el papel de unos niveles adecuados de 25-OH vitamina D como prevención de la depresión, sobre todo en población mayor de 65 años.
- Existen estudios que han demostrado una relación inversamente proporcional entre niveles de 25-OH vitamina D y la depresión periparto.
- La adición de vitamina D al tratamiento antidepressivo podría ser beneficiosa en algunos tipos de depresión, a la espera de estudios amplios que definan bien las variables de sintomatología y de severidad de la depresión.

Bibliografía

1. Berridge MJ. Vitamin D and depression: Cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2017;69(2):80–92.
2. Bičíková M, Dušková M, Vítů J, Kalvachová B, Řířpová D, Mohr P, et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. *Physiol Res.* 2015;64:S101–3.
3. OMS | Depresión [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/topics/depression/es/>
4. Okereke OI, Singh A. The role of Vitamin D in the Prevention of Late-life Depression. *J Affect Disord.* 2016;198:1–14.
5. Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N, Cosic N, Giesbrecht G. Vitamin D deficiency and antenatal and postpartum depression: A systematic review. *Nutrients.* 2018;10(4):1–15.
6. Parker GB, Brotchie H, Graham RK. Vitamin D and depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208(October 2016):56–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082>
7. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* [Internet]. 2015;31(3):421–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.017>
8. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(2):100–7.
9. Spedding S. Vitamin D and depression: A systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients.* 2014;6(4):1501–18.
10. Hansen JP, Patek M, Hvolby A, Schmedes A, Toft T, Dahl E, et al. Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4218-z>
11. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018;97(4):254–60. Available from: <http://dx.doi.org/>
12. Lamb AR, Lutenbacher M, Wallston KA, Pepkowitz SH, Holmquist B, Hobel CJ. Vitamin D deficiency and depressive symptoms in the perinatal period. *Arch Womens Ment Health.* 2018;21(6):745–55

Referencias: 1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S. 2. Orozco P, et al. Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. *Rev Medicina Clínica.* 2012; 19(7): 428-433. 3. Quesada-Gomez JM, et al. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697 -1711. 4. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin (Barc).* 2014;142(3):125-31 5. Condorhuamán-Alvarado PY, et al. First proposal of quality indicators and standards and recommendations to improve the healthcare in the Spanish National Registry of Hip Fracture. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54(5):257-264. 6. Larrosa M, et al. Colecalciferol o calcidiol, ¿qué metabolito utilizar en el dé ctit de vitamina D? *REEMO.* 2007;16(3):48-52. 7. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:205-8. 8. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7-14. 9. Ministerio de Sanidad. Nomenclador de Facturación. Disponible en: <http://www.msccbs.gob.es/profesionales/nomenclador.do> [acceso: 12/20/20]. 10. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI cápsulas duras. 11. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI/2,5 ml solución oral. 12. Ficha técnica Hidroferol® 0,266 mg cápsulas blandas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D).
Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. FORMA FARMACÉUTICA. Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. 4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. 4.2. **Posología y forma de administración. Posología.** La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol <20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. 4.3. **Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia >10,5 mg/dl), hipercalcúria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. -**Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -**Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -**Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -**Cálculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -**Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desihidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** -**Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos:** Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. -**Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -**Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. -**Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. -**Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. -**Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. -**Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antiangiosa, por antagonismo de sus acciones. -**Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. -**Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. -**Corticosteroides:** Contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. 4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. 4.8. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. 4.9. **Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hiperclosterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertenión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar gluco corticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. **Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11C06. Mecanismo de acción. La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, páncreas, riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. 5.2. **Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. 5.3. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. 6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. **Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. 6.2. **Incompatibilidades.** No procede. 6.3. **Periodo de validez.** 4 años. 6.4. **Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. 6.5. **Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. 6.6. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. 7. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). 8. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Agosto 2015. 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blancas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante

Calcifediol,
la Vía Directa

Colecalciferol



#LaMarcaTeCuida

HIDR012170000921

Hidroferol[®] es el precursor directo de la hormona D activa^{1,2}

Hidroferol[®] ofrece varias ventajas frente a colecalciferol a su paciente:

Evita la hidroxilación hepática¹⁻³

+Efectividad⁴

+Potencia terapéutica
requiere dosis inferiores⁵⁻⁸

+Rapidez^{4,5,8}

+Absorción intestinal³

+Rentabilidad^{*9-12}

12 veces más barato con 1 cápsula/mes^{*9-12}

FÁCIL DEGLUCIÓN • SIN LACTOSA • SIN GLUTEN • APTO PARA DIABÉTICOS



FAES FARMA